



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Titulación: Grado en Enfermería

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica sistemática

Análisis de la evidencia científica entre el síndrome de
piernas inquietas con marcadores de aterosclerosis y
enfermedad cardiovascular.

Estudiante: Jara Guzmán Gómez

Tutor: José Ignacio Recio Rodríguez

Salamanca, mayo 2021

Índice

I. Resumen	4
II. Introducción.....	6
A. El síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Will-Ekbom.....	6
B. Aterosclerosis.....	8
C. Evidencia clínica disponible entre SPI y otros aspectos relacionados con la salud.	8
D. Posible relación del SPI y marcadores de aterosclerosis	10
E. Justificación	10
F. Objetivo	10
III. Metodología de búsqueda	11
A. Criterios de elegibilidad.....	11
B. Fuente de información	11
C. Estrategia de búsqueda.....	11
1. Primera estrategia de búsqueda en PubMed.....	11
2. Segunda estrategia de búsqueda-En copo de nieve.....	12
D. Selección de estudios	12
IV. Resultados	14
A. Características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.....	14
B. Descripción de los resultados observados entre el SPI y los eventos cardiovasculares.	21
C. Descripción de los resultados observados entre el SPI y los marcadores de aterosclerosis o enfermedad arterial periférica.	22
V. Discusión	25
VI. Conclusión	27
VII. Bibliografía	28

I. Resumen

Introducción: El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una enfermedad neurológica nocturna altamente incidente en los últimos años con afectación sensitiva y motora, que disminuye drásticamente la calidad de vida de los pacientes que la sufren. A su vez, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y marcadores de aterosclerosis son las enfermedades que presentan mayor comorbilidad en la población occidental, resultando de gran interés evaluar la posible asociación entre ambas patologías.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la evidencia científica disponible entre el SPI con los marcadores de aterosclerosis y ECV.

Metodología de búsqueda: La base de datos utilizada para esta revisión bibliográfica ha sido PubMed. Los criterios de búsqueda prefijados fueron: fecha de publicación en los últimos cinco años, estudios realizados en humanos y en lengua inglesa. A través de la estrategia de búsqueda utilizada se localizaron 38 artículos, que tras analizar su título y abstract se seleccionaron 3. Se incorporó como segunda estrategia de búsqueda, la búsqueda en copo de nieve, la cual añadió otro artículo más, constando finalmente de 4 artículos esta revisión.

Resultados: No se ha encontrado evidencia de que los sujetos que sufren SPI padezcan más riesgo de eventos adversos cardiovasculares, hipertensión o desarrollar una enfermedad arterial periférica. En uno de los estudios si observamos una asociación entre la comorbilidad vascular y la incidencia de SPI, pero el estado del SPI no supuso un factor predictor de una futura ECV. Se consideró el aumento del IMC como un factor de riesgo para la instauración de SPI, y también se relacionó la incidencia de esta enfermedad neurológica con la edad avanzada.

Discusión: Los estudios que conforman esta revisión bibliográfica son heterogéneos, con muestras no totalmente representativas y un tiempo de seguimiento variable que pueden sesgar los resultados. Sería necesaria más investigación de esta materia con muestras más representativas y extensas.

Conclusión: No se ha demostrado una asociación significativa entre el SPI y las ECV o marcadores de aterosclerosis. La relación entre estas enfermedades prevalentes debe seguir siendo motivo de estudio.

Palabras clave: Restless legs syndrome, cardiovascular diseases, atherosclerosis, peripheral arterial disease.

II. Introducción

A. El síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Will-Ekbom.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es también denominado enfermedad de Wills-Ekbom en honor a las primeras descripciones que se realizaron de la enfermedad en manos de Thomas Willis y Karl-Axel Ekbom. El SPI lo definimos como un trastorno neurológico con afectación sensitiva y motora de ritmo circadiano. Según se acerca la noche y el reposo de las extremidades, se experimentan en estas, sensaciones desagradables, las cuales incitan al movimiento de las extremidades inferiores para alcanzar el alivio momentáneo. Esta enfermedad afecta a la calidad de vida del paciente, impidiendo así el descanso nocturno y un insatisfecho desarrollo de la actividad diurna. ^(1, 2)

El síndrome de piernas inquietas ha sido durante muchos años infradiagnosticado por la falta de concordancia y rigor en los criterios diagnósticos. En la actualidad los criterios se han establecido con más exactitud gracias al Grupo Internacional de Estudio del SPI. ^(2,3)

➤ Epidemiología

Este síndrome tiene una alta frecuencia, según estudios epidemiológicos recientes, una prevalencia entorno el 4 – 29 % de la población adulta de Europa Occidental y América del Norte padece esta patología neurológica. La prevalencia del SPI en los países occidentales es directamente proporcional a la edad, y más frecuente en mujeres, 2:1 respecto al varón debido a la variación de los niveles de hormonas femeninas. En las primeras décadas de la vida encontramos una prevalencia menor, 2-4%. Sin embargo, en algunas poblaciones aumenta la prevalencia del SPI, como en pacientes ferropénicos, pacientes con insuficiencia renal crónica, y en las embarazadas, oscilando entre 13- 15%, el cual desaparece tras el parto ^(2, 3, 4).

➤ Etiología y comorbilidades.

Múltiples y variadas pueden ser las causas que incitan a padecer SPI, las clasificamos así en dos grandes bloques: primarias o temprana y secundarias. Según los estudios realizados, el 60-70% de estos cuadros son de etiología primaria en adultos jóvenes, con una herencia autosómica dominante que provoca disfunción en el metabolismo

de la dopamina. Aunque la prevalencia es menor también debemos mencionar el SPI de etiología secundaria, el cual sale a la luz debido a las comorbilidades y factores de riesgo en adultos de mayor edad. Según los resultados de diversos estudios podemos hablar de diferentes enfermedades asociadas a este síndrome como la insuficiencia renal, neuropatía periférica, enfermedad de Párkinson, anemia. Y por último no podemos olvidar mencionar algunos factores que favorecen la presentación de este síndrome, como excitantes neurológicos de habitual consumo en nuestra vida social como el alcohol, tabaco y café, y la iatrogenia de algunos fármacos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antagonistas dopaminérgicos y los antihistamínicos ^(1,3).

➤ Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome no está descrita aún con exactitud, pero diversos estudios apuntan a que se debe a la interacción de varios factores: la genética, anomalías en el metabolismo de la dopamina y la deficiencia del hierro. El hierro limita la síntesis de dopamina al ser cofactor de la enzima tiroxina-hidroxilasa. Esta enzima disminuye su actividad llegada la noche, lo cual explica la actividad circadiana de este síndrome. La dopamina es un neurotransmisor que necesita unas concentraciones adecuadas de hierro para llevar a cabo sus funciones. Así, la fisiopatología estudiada del SPI se basa en una disfunción dopaminérgica ocasionadas por la deficiencia de hierro intracerebral ⁽³⁾.

➤ Clínica

El diagnóstico del síndrome es principalmente clínico, por lo tanto, debemos prestar mucha atención a la descripción de la sintomatología del paciente. La sintomatología de este síndrome la podemos describir como sensaciones desagradables en las extremidades inferiores normalmente simétricas y bilaterales, que, con el fin de poderlas aliviar, la persona realiza movimientos involuntarios periódicos de las piernas. Aunque el nombre del síndrome especifica la zona de las piernas también pueden presentarse parestesias y disestesias en brazos, glúteos, región abdominal e incluso en la cara. La clínica es variada en función del individuo. Cada uno define el malestar con diferentes términos como dolor, presión, hormigueo, inquietud, quemazón, nerviosismo, burbujeo. El sueño reparador no tiene lugar, provocando somnolencia diurna en el mayor de los casos y fatiga extrema, que es intensificada por los trastornos psicológicos y cuadros anémicos ^(1,2).

B. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una de enfermedad que provoca el endurecimiento de la pared arterial por la formación de acúmulos lipídicos ^(5,6).

Desde el punto de vista epidemiológico, podemos considerar la aterosclerosis como la mayor causa de mortalidad en países desarrollados. Esta enfermedad provoca alta incapacidad, pérdida de dependencia y disminución de la calidad de vida en la población que la padece ⁽⁷⁾.

C. Evidencia clínica disponible entre SPI y otros aspectos relacionados con la salud.

El SPI se ha podido asociar con la fisiopatología, epidemiología y tratamiento de otras enfermedades. Hablamos así de diferentes comorbilidades del síndrome de Will-Ekbom:

- Mayor prevalencia de asociación con el SPI:

Déficit de hierro. La evidencia científica ha demostrado una alta asociación entre el SPI y el déficit de hierro. Hablamos de que un 20% de los pacientes con SPI sufren déficit de hierro intracerebral. Se ha observado que al subsanar este déficit los síntomas clínicos del síndrome sensitivo motor mejoran parcial o completamente. En la población susceptible a presentar déficit de hierro encontramos mujeres con menstruaciones abundantes, pacientes que cursan cirugías con altas pérdidas de volumen, hemorroides, situaciones de alta demanda como el embarazo. En las anemias sin déficit de hierro no se ha encontrado una evidencia suficiente de asociación ^(2,8). La prevalencia del SPI en mujeres durante el tercer trimestre de embarazo es alta. Se debe incitar a prestar más atención a este grupo de población ⁽⁹⁾.

Nefropatía. El 50% de los pacientes que precisan diálisis con insuficiencia renal crónica presentan la clínica del SPI, este inicio de la sintomatología coincide con el

aumento de los niveles de creatinina en sangre y descenso del hierro, la comorbilidad se reafirma, ya que una vez trasplantados estos pacientes cesa la clínica del SPI ⁽²⁾.

El 80% de los pacientes que están diagnosticados de SPI sufren a su vez otro trastorno motor denominado movimiento periódico de las piernas o mioclonías nocturnas. Ambas patologías tienen cierta similitud, la diferencia principal entre estos trastornos es que en las mioclonías nocturnas no hay un desencadenante sensitivo desagradable que condiciona así el movimiento de las extremidades, al contrario que en el SPI ⁽²⁾.

Alteraciones en la conciliación y mantenimiento del sueño. Un alto porcentaje de los pacientes con SPI presentan trastornos del sueño, así el descanso y la calidad del sueño se ve altamente perjudicada, acompañada de la somnolencia y fatiga extrema diurna que presentan estos pacientes ^(2,10).

El SPI es considerado un factor de riesgo bidireccional en desarrollo de enfermedades psiquiátricas. La mala calidad de sueño, insomnio, angustia y fatiga, acompañada de factores neurobiológicos, incita a abandonar actividades sociales, dificultar compromisos laborales, es decir disminuir la calidad de vida de estos pacientes. Así se instauran en un alto porcentaje de enfermedades que afectan a la salud mental como la depresión y ansiedad ^(2, 10).

- Posible o probable asociación con el SPI:

Migrañas, la fisiopatología provoca una hipersensibilidad dopaminérgica que aumenta así la prevalencia de desarrollar SPI ⁽¹¹⁾.

Diabetes acompañada de neuropatía ⁽¹¹⁾.

En enfermedades neurodegenerativas con tratamiento dopaminérgico como la enfermedad del Parkinson aumenta la prevalencia de padecer SPI ⁽¹¹⁾.

- Cuestionable o deficiente asociación con el SPI:

Otras enfermedades con una evidencia cuestionable o deficiente respecto a su relación con el SPI son: accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, cefalea sin

migraña, ataxias, anemia sin déficit de hierro, hipertensión arterial. Esta última puede considerarse con una asociación moderada si se presenta acompañada de enfermedad cardiovascular ⁽¹¹⁾.

D. Posible relación del SPI y marcadores de aterosclerosis

La relación entre el SPI y la aterosclerosis no está descrita con exactitud. Evaluando la relación entre estas dos enfermedades podremos observar a su vez si la población que padece SPI tiene mayor o menor riesgo de padecer eventos cardiovasculares en el futuro.

En pacientes que sufren SPI idiopático, se ha observado por el grosor de la íntima media carotídea que tienen menor prevalencia de sufrir eventos cardiovasculares, pero esto no podemos extrapolarlo al SPI con asociación a déficit de hierro, insuficiencia renal, movimiento periódico de las piernas y embarazo ⁽¹²⁾.

En otro estudio se ha reflejado que los pacientes con SPI que sufren accidentes cerebrovasculares tienen peores marcadores ateroscleróticos y peor clínica de ambas patologías ⁽¹³⁾.

E. Justificación

En las últimas décadas se ha valorado la asociación entre el síndrome de piernas inquietas y otros problemas de salud. Hemos hablado de la alta prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV), estando en la cúspide de la morbilidad y comorbilidad en países occidentales. Por todo esto, es de interés conocer la asociación entre estas dos patologías, pero hay mucha disparidad en el diseño de los estudios, con resultados no concluyentes en la búsqueda de la correlación de ambas enfermedades.

F. Objetivo

Por este motivo, he decidido realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar la evidencia científica disponible entre el SPI con los marcadores de aterosclerosis y ECV.

III. Metodología de búsqueda

A. Criterios de elegibilidad

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se seleccionaron estudios que relacionaran el SPI con la enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis. La estrategia de búsqueda seleccionada para esta revisión bibliográfica consta de estudios que cumplen con criterios de inclusión prefijados, la fecha de publicación de los artículos se remonta como máximo a 5 años, realizados en humanos y en lengua inglesa. Además, se incorporó como segunda estrategia, la búsqueda en copo de nieve.

B. Fuente de información

Como base de datos científica para realizar esta revisión bibliográfica se escogió PubMed. Esta plataforma me permitió realizar la estrategia de búsqueda avanzada que se comentará a continuación.

C. Estrategia de búsqueda

1. Primera estrategia de búsqueda en PubMed.

La estrategia de búsqueda se realizó conjugando los términos Mesh de interés para la revisión bibliográfica en la base de datos de PubMed. Así, se vinculó el título SPI (restless leg síndrome) mediante el término “AND” a la aterosclerosis (atherosclerosis), a su vez esta permaneció unida a través del término “OR” al vocablo de enfermedad cardiovascular (cardiovascular disease). Tabla 1.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda en PubMed mediante términos Mesh.

Query	Results
Search: ((restless legs syndrome[Title]) AND ((atherosclerosis[Mesh Terms]) OR(cardiovascular disease[Mesh Terms]))) Filters: in the last 5 years, English, Humans Sort by: Most Recent	38
Search: ((restless legs syndrome[Title]) AND ((atherosclerosis[Mesh Terms]) OR(cardiovascular disease[Mesh Terms]))) Filters: in the last 5 years, English Sort by: Most Recent	38
Search: ((restless legs syndrome[Title]) AND ((atherosclerosis[Mesh Terms]) OR(cardiovascular disease[Mesh Terms]))) Filters: in the last 5 years Sort by: Most Recent	40
Search: ((restless legs syndrome[Title]) AND ((atherosclerosis[Mesh Terms]) OR(cardiovascular disease[Mesh Terms]))) Sort by: Most Recent	135

Se obtuvieron así 135 artículos. Se redujeron los resultados a 38 mediante el uso de los criterios de elegibilidad expuestos con antelación. Observar diagrama de flujo de las estrategias de búsqueda (Figura 1).

2. Segunda estrategia de búsqueda-En copo de nieve.

Tras la seleccionar los estudios validos respecto a la temática de esta revisión bibliográfica, lo cual se explica en el apartado siguiente, se ha realizado una búsqueda en la bibliografía de estos artículos con el objetivo de encontrar otros estudios de interés. Así, se ha añadido un nuevo estudio clínico a esta revisión bibliográfica mediante la segunda estrategia de búsqueda que se ha ejecutado, la búsqueda en copo de nieve.

D. Selección de estudios

De los 38 resultados obtenidos en la estrategia de búsqueda ejecutada en la base de datos de PubMed, se realizó una selección de artículos mediante la lectura del título y abstract, con el objetivo de descartar así aquellos estudios que no estaban relacionados con el objetivo de esta revisión bibliografía, la evidencia científica entre el SPI con los marcadores de aterosclerosis y ECV. Seleccionándose así, tres

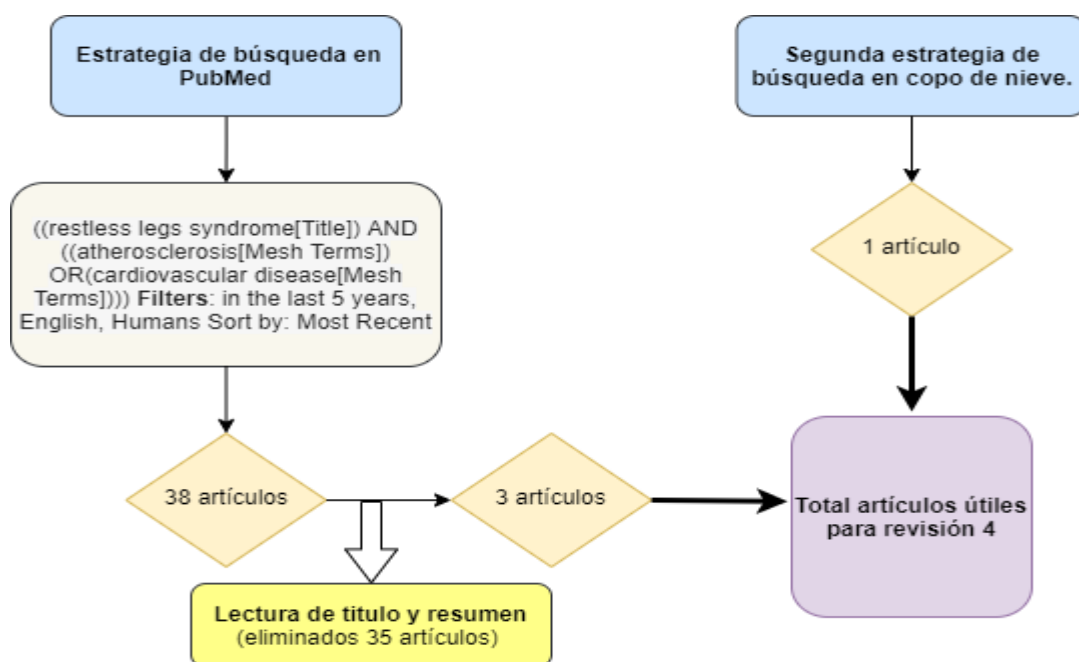
estudios para esta revisión.

Por otro lado, tras observar la bibliografía de los tres estudios clínicos aceptados, fue incorporado mediante la búsqueda en copo de nieve un nuevo estudio a la revisión bibliográfica.

Finalmente, cuatro estudios clínicos serán participantes de esta revisión bibliográfica.

Este proceso de selección de estudios lo encontramos de manera visual en este diagrama de flujo.

Figura 1: Diagrama de flujo de las estrategias de búsqueda.



IV. Resultados

A. Características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

Cuatro estudios han sido seleccionados para realizar esta revisión bibliográfica y evaluar la asociación del SPI entre los marcadores de aterosclerosis y las ECV. Para facilitar la comprensión se han numerado los estudios en la tabla que sigue a continuación.

Tabla 2: Estudios clínicos.

Estudio 1	Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs syndrome
Estudio 2	Ankle-brachial and peripheral artery disease are not related to restless legs syndrome
Estudio 3	Restless legs syndrome and cardiovascular diseases: A case-control study
Estudio 4	A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population

En el **artículo 1**, se considera evaluar la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares (EAC) informados en ensayos clínicos de sujetos con SPI primario. Fue realizado en Portugal y publicado en 2019. Este estudio lo consideramos un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados de doble ciego anteriores a 2015. De 83 ensayos clínicos aleatorizados, solo en 28 de estos se presentaron eventos adversos cardiovasculares, limitándose así el metaanálisis a estos ensayos. Fueron considerados eventos adversos cardiovasculares las enfermedades cardíacas, anomalías de la presión arterial, síncope, enfermedades cerebrovasculares, eventos trombóticos y muerte súbita. 6738 sujetos fueron participantes en este metaanálisis de ensayos clínicos con una media de edad entorno 54,9 y 11,9 años y siendo el 65,2% sujetos femeninos. Fraccionaron los sujetos participantes en el metaanálisis en dos grupos: grupo de intervención integrado por 4223 sujetos diagnosticados con SPI y el

grupo de control integrado por 2515 sujetos. Los factores de riesgo cardiovasculares y comorbilidades no tuvieron peso en este estudio ⁽¹⁴⁾.

El **artículo 2** fue realizado en 2017 en Alemania y trata de asociar la evidencia científica entre el SPI y la enfermedad arterial periférica (EAP), mediante el valor del índice tobillo-brazo (ITB). Este artículo lo caracterizamos como un ensayo clínico descriptivo llevado a cabo en la población alemana mediante tres estudios independientes ⁽¹⁵⁾. Los estudios son:

- BiDirect: estudio observacional cohortes cuyo objetivo era evaluar la relación entre la depresión y la arterioesclerosis subclínica. En este estudio, se dispone de tres grupos de sujetos diferentes: pacientes con un diagnóstico de depresión clínica (N=1004), pacientes con ECV instaurada (N=384) y por último una muestra de control al azar de la población general formada por 966 sujetos ⁽¹⁵⁾.
- The study of Health in Pomerania (SHIP) estudio de cohortes con dos objetivos, evaluar la prevalencia e incidencia de factores de riesgo comunes en la población, trastornos subclínicos y enfermedades clínicas, a la vez que investigar asociaciones complejas entre estas. La población del estudio pertenece a una región en el noreste de Alemania, Pomerania Occidental. Participaron 4038 sujetos en el estudio de los cuales solo 2333 sujetos se presentaron al seguimiento de los exámenes 10 años después ⁽¹⁵⁾.
- SHIP-TREND es un estudio cohortes independiente, realizado en la misma región del estudio anterior, entre los años 2008 y 2012. El estudio fue compuesto por 4420 individuos de los cuales 1269 aceptaron someterse a una polisomnografía nocturna ⁽¹⁵⁾.

La población participe en este ensayo clínico descriptivo fueron muestras de los tres estudios independientes expuestos anteriormente, 846 sujetos de la muestra del estudio BiDirect, 1161 (91,46%) de los integrantes de SHIP-Trend y 1498 (64,21%) de los sujetos en SHIP-2. Se recopilaron datos de la población de los tres estudios: edad, peso, sexo, antecedentes de diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, accidente cerebrovascular, hipertensión, actividad física y la relación con el tabaco. Para evaluar el SPI se utilizó un cuestionario breve en los tres

estudios independientes, el cual seguía los criterios mínimos publicados por el Grupo internacional del SPI. La población fue clasificada en SPI positivo y SPI negativo, evaluándose también la frecuencia con la que presentaban los síntomas. Además, en BiDirect los sujetos también especificaron los años transcurridos desde el inicio de los síntomas del SPI y su diagnóstico clínico por un facultativo médico. Mientras que en el estudio SHIP, a los sujetos categorizados como SPI positivo se les evaluó la toma de medicamentos para paliar los síntomas. Y en el estudio SHIP-Trend, la evaluación del SPI se restringió a los sujetos que participaron en el examen de laboratorio del sueño (N= 1269) ⁽¹⁵⁾.

El ITB es la técnica utilizada para diagnosticar la EAP, el valor inferior de 0.9 de ITB es relacionado con una disminución del flujo sanguíneo arterial en los miembros inferiores, diagnosticándose así EAP, a su vez los valores mayores de 1,4 se consideran patológicos, calcificación arterial. En el estudio BiDirect midieron el ITB mediante el dispositivo “Vascular Explorer” y en el estudio SHIP el Dopplex D900. La realización de esta prueba se realizó por profesionales cualificados y con las mismas pautas ⁽¹⁵⁾.

El objetivo del **artículo 3** es examinar la asociación científica entre el SPI primario y la presencia de ECV e hipertensión, además incluye datos demográficos, salud, estilo de vida y calidad del sueño de los sujetos participantes en estudio, con la intención de observar la influencia de estas características en la hipertensión y ECV, este estudio fue realizado en Francia, 2017. La población de este estudio fue compuesta por 841 sujetos. Esta población fue dividida en dos grupos, un grupo de 487 pacientes de SPI primario reclutados en la Asociación de Pacientes de Francia-Ekbom según los criterios de elegibilidad, con una media de 71 años y siendo 67,7% pacientes de sexo femenino. Mientras que el grupo control formado por 354 sujetos con una media de edad de 68 años y 47,7% mujeres, estos sujetos fueron seleccionados por los propios pacientes entre su círculo cercano, excluyéndose lazos de consanguinidad con el paciente y sujetos que estuvieran en tratamiento con alguna medicación relacionada con el SPI ⁽¹⁶⁾.

La población del estudio realizó una serie de cuestionarios para la recogida de datos sobre el SPI, antecedentes personales y familiares de enfermedades en especial ECV e hipertensión, tratamientos médicos, variables sociodemográficas (nivel de estudios, estado civil, hábitos diarios, altura, peso...), calidad del sueño y salud mental. Todos

los datos obtenidos de los sujetos participes del grupo de pacientes y grupo control fueron comparados mediante modelos de regresión logística, midiéndose las asociaciones por ratios de probabilidades e intervalos de confianza del 95% ⁽¹⁶⁾.

El estudio 4, fue realizado en 2013 en Alemania. El objetivo de este estudio era evaluar la presencia de factores cardiovasculares y ECV en sujetos que padecían SPI de la población de dos estudios independientes, de tipo cohortes prospectivos: el estudio de la salud de Dortmund (DHS) (N = 1312, seguimiento medio de los pacientes de 2,1 años) y el estudio de salud de Pomerania (SHIP) (N=4308, seguimiento de los pacientes medio de 5,0 años) ⁽¹⁷⁾.

- DHS, el objetivo fue analizar los diferentes dolores de cabeza, ECV, enfermedades crónicas y hábitos poco saludables presentes en los ciudadanos de la ciudad de Dortmund. Se escogió una muestra aleatoria de 3820 integrantes de la población entre sujetos de 25 a 75 años estratificándolos en bloques de la edad (5 años) y género. Solo se evaluó el SPI en los sujetos que realizaron la entrevista presencial, N=1312. El seguimiento fue de 2,1 años, con un porcentaje participativo de un 86,2%, y se llevó a cabo mediante cuestionarios online ⁽¹⁷⁾.
- SHIP, la finalidad era evaluar la salud y calidad de vida de esta región alemana. Se escogió una muestra aleatoria de 7008 integrantes de 20 a 79 años, estratificándolos en grupos de edad de 5 años. Participaron en el estudio 4308 sujetos siendo una tasa de respuesta de 86,8%. Fueron recogidos datos de SPI en 4274 participantes, el seguimiento fue de 5 años en una entrevista presencial, la tasa de respuesta de seguimiento de 83,3%. Finalmente 3264 integrantes obtuvieron datos del seguimiento de SPI ⁽¹⁷⁾.

El SPI fue evaluado mediante preguntas acordes a los criterios diagnósticos del SPI en una consulta presencial, de igual manera en ambos estudios independientes. Así, se clasificaron los sujetos como SPI positivos o negativos. Se definió el termino de incidente de SPI, como dar negativo para SPI al inicio del estudio, y positivo al final del seguimiento, para calcular el incidente de SPI, los sujetos determinados de SPI positivos al inicio del estudio fueron excluidos del recuento ⁽¹⁷⁾.

Los factores cardiovasculares considerados en este estudio fueron la hipertensión, la diabetes, obesidad e hipercolesterolemia. Por otro lado, el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular se categorizaron como ECV. Además, el sumatorio de estos datos, dan lugar al índice de comorbilidad vascular ⁽¹⁷⁾.

En el análisis estadístico se presentaron modelos de regresión logística multivariable independientes de cada estudio, con la finalidad de observar la relación de ECV y factores cardiovasculares con el SPI. El índice de comorbilidad vascular fue una variable continua en el modelo. Los sujetos sin seguimiento se excluyeron ⁽¹⁷⁾.

Tabla 3: Datos relevantes de los ensayos clínicos seleccionados para la revisión bibliográfica.

Título	Autores	Año y lugar	Datos de los sujetos	Diseño del estudio	Objetivo del estudio
Estudio 1: Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs síndrome	Gonçalo S.Duarte, Mariana Alves, Maria A. Silva, Raquel Camara, Daniel Caldeira and Joaquim J.Ferreira	2019, Portugal	N= 6738 sujetos (Grupo placebo 2515 y grupo de intervención 4223)	Metaanálisis de ensayos clínicos	Evaluar la frecuencia de eventos cardiovasculares en ensayos controlados aleatorios de pacientes con SPI.
Estudio 2: Ankle-brachial index and peripheral artery disease are not related to restless legs syndrome	A. Azentkirályi, H. Völzke, W. Hoffmann, M. Dörr, H.W.Hense and K.Berger.	2017, Alemania	Muestras de tres estudios independientes en la población alemana: BiDirect N= 846, SHIP-Trend N=1161 SHIP-2 N=1498	Estudio descriptivo, tipo prospectivo.	La evidencia científica del SPI y la enfermedad arterial periférica, tomando como referencia el índice tobillo-brazo (ITB)

Estudio 3: Restless legs syndrome and cardiovascular diseases: A case-control study	Marion Cholley-Rouleau, Sofiene Chenini, Severine Béziat, LilyGuiraus, Isabelle Jaussent, Yves Dauvilliers	2017, Francia	N=841 sujetos (Grupo de pacientes N=487 y grupo control N=354)	Estudio clínico descriptivo	Examinar la asociación científica entre el SPI primario y las ECV e hipertensión incluyendo variables.
Estudio 4: A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restlesslegs syndrome in the general population	András Szentkirályi, Henry Völzke, Wolfgang Hoffmann, Svenja Happe and Klaus Berger	2013, Alemania	Dos estudios de independientes realizados en la población de Alemania: DSH N=1312 y SHIP N=4308	Estudio clínico descriptivo prospectivo.	Evaluar la relación entre las ECV y factores de riesgo cardiovasculares en la población con SPI.

B. Descripción de los resultados observados entre el SPI y los eventos cardiovasculares.

En el **artículo 1**, encontramos que de los 2515 integrantes del grupo control presentaron eventos adversos cardiovasculares (EAC) 23 sujetos, dándose así la prevalencia estimada de 0,61% (IC del 95%: 0,31 a 0,91; I 2 ¼ 0%). Los ECV más frecuentes en este grupo, fueron los considerados de mayor gravedad: infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica con una frecuencia estimada de 0,49% y en contraposición se encontraron la fibrilación auricular y taquicardia con una menor frecuencia estimada de 0,37% (IC del 95%: 0,22 a 0,76; I 2 ¼ 0%) ⁽¹⁴⁾.

Mientras que en el grupo de intervención compuesto por 4223 participantes, se informaron 51 casos de ECV, proporcionando una prevalencia estimada de 0,68% (95% CI 0.40 a 0.96; I 2 ¼ 18%). Los ECV informados en este grupo de intervención con mayor frecuencia estimada fueron como en el anterior grupo los ECV de mayor gravedad aportando el dato de 0,33% y con menor frecuencia estimada encontraron la taquicardia con una frecuencia estimada de 0,12%. (95%CI 0.16 a 0.50; I2 ¼ 0%). Según este estudio no se pudo contrastar una mayor asociación de ECV a pacientes que sufren SPI respecto a los que no ⁽¹⁴⁾.

En los resultados del **estudio 3**, no se encontraron interacciones significativas entre el SPI y ECV o hipertensión. Por lo cual no se pudo afirmar la relación de estas enfermedades con el SPI ⁽¹⁶⁾.

Se llevaron a cabo tres modelos para estudiar la relación del SPI con las ECV e hipertensión independientemente. Respecto a los resultados de estos tres modelos no se encontró evidencia científica entre el SPI y ECV, en el primer modelo obtenemos una asociación no reajustada (Modelo 0, OR = 1.58 95% CI = 1.10–2.27, p = 0.01), en el segundo modelo se realizó el ajuste en función de la edad, sexo y IMC (Modelo 2, OR = 1.47 95% CI = 0.99–2.19, p = 0,06), y el último modelo se tuvo en cuenta el consumo de alcohol, la toma de antidepresivos, síndrome de apnea del sueño e insomnio (Modelo 3, OR = 1,19 95%CI = 0,63–2,24, p = 0,59). Estos modelos se emplearon a su vez para estudiar la hipertensión y el SPI, los resultados cosechados respectivamente para los tres modelos los adjunto a continuación (Modelo 0, OR =

1,68 95% CI = 1.22–2.19, $p = 0,001$) (Modelo 1, OR = 1.28 95% CI = 0.92–1.78, $p = 0,14$) (Modelo 2, OR = 0.96 95% CI = 0.58–1.58, $p = 0,86$) ⁽¹⁶⁾.

En este estudio encontramos a su vez el objetivo de identificar los factores de riesgo intrínsecos de ECV e hipertensión que presentan los sujetos de SPI primario, se desarrollaron así modelos multivariantes los cuales expresaron como factores asociados de manera significativa el hipercolesterolemia de edad avanzada y la apnea del sueño ⁽¹⁶⁾.

Finalmente podemos mencionar que no se encontró ninguna relación entre la mayor gravedad del SPI, antecedentes familiares, niveles de hierro en sangre, depresión, insomnio y somnolencia diurna del cuadro de SPI en pacientes con ECV o hipertensión de los que no ⁽¹⁶⁾.

Los resultados obtenidos en el **estudio 4**, muestran una asociación significativa entre el índice de comorbilidad vascular y la incidencia de SPI en ambos estudios ⁽¹⁷⁾.

En SHIP, 206 de los 2929 integrantes comienzan en el seguimiento a desarrollar la clínica del SPI, por otro lado, en DHS, 85 de los ciudadanos participes en el estudio desarrollaron SPI durante el periodo de seguimiento. Los datos observados en los modelos de regresión logística independiente aceptan una asociación entre la edad avanzada y SPI en ambos estudios, y solo en el SHIP corrobora la asociación de esta enfermedad con el género femenino ⁽¹⁷⁾.

El aumento del índice de masa corporal (IMC) fue un factor de riesgo independiente en los dos estudios para desarrollar SPI. También se observa que hay factores cardiovasculares predictores de la incidencia de SPI en un estudio únicamente como la obesidad en DSH, mientras que en SHIP encontramos la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia como factores predictores independientes de incidencia del SPI ⁽¹⁷⁾.

C. Descripción de los resultados observados entre el SPI y los marcadores de aterosclerosis o enfermedad arterial periférica.

En el **estudio 2**, no se encontró evidencia científica de que la alteración de la circulación en las extremidades inferiores por presencia de EAP, sea un factor predisponente o empeore la clínica del SPI, esta afirmación se definió debido a los valores de ITB de las tres poblaciones independientes de los estudios, a pesar de

haberse utilizado diferentes métodos para evaluar el ITB en los estudios, los resultados han sido idénticos ⁽¹⁵⁾.

La frecuencia de SPI en las muestras de los diferentes estudios fue 5.44% (N=46), 16,19% (N=188) y 10,35% (N=155) en BiDirect, SHIP-Trend y SHIP-2 respectivamente ⁽¹⁵⁾.

En los tres estudios la proporción de mujeres que padecían SPI era superior a la del sexo masculino, además en ITB medio fue similar en los tres, sin embargo, el diagnóstico de EAP marcado con un valor inferior a 0,9 en el ITB, se ha observado con cifras más bajas en el SHIP ⁽¹⁵⁾.

Se calcularon odds ratios utilizando modelos de regresión logística multivariable para así aumentar la evidencia científica de la no asociación del SPI y ITB ⁽¹⁵⁾.

Tabla 4: Tabla resumen de resultados

Identificación del Estudio	Resultados primarios (asociación del SPI con marcadores de aterosclerosis o ECV)	Resultados secundarios. (Resultados del SPI con otra variable relacionada)
Estudio 1	No se ha encontrado evidencia de que los sujetos que sufren SPI padezcan más riesgo de eventos adversos cardiovasculares.	
Estudio 2	No hay asociación entre la EAP y el desarrollo o gravedad del SPI.	
Estudio 3	No hay una asociación significativa entre el SPI primario y las ECV e hipertensión.	Encontramos dos factores de ECV asociados de manera significativa al SPI primario, la hipercolesterolemia a edad avanzada y la apnea del sueño.
Estudio 4	Se observa una asociación significativa entre la comorbilidad cardiovascular y la incidencia de SPI. Pero el SPI y su estado no es un factor predictor de una futura ECV.	El aumento de IMC es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de SPI. Se observa una asociación entre la edad avanzada e incidencia de SPI. Factores predictores de SPI: <ul style="list-style-type: none"> - DHS: Obesidad - SHIP: Hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.

V. Discusión

En esta revisión bibliográfica, compuesta por cuatro artículos, no hemos encontrado evidencia científica entre el SPI y marcadores de aterosclerosis o ECV.

El marcador de aterosclerosis que se ha estudiado con mayor peso en esta revisión ha sido la EAP, dando resultados de asociación negativa.⁽¹⁵⁾ Se ha abordado también otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad e hipertensión los cuales son estudiados en el artículo 4, que concluye una relación entre el índice de comorbilidad cardiovascular y la incidencia del SPI no muy concluyente debido a las limitaciones del estudio⁽¹⁷⁾.

En el **artículo 1**, no se ha observado una asociación significativa entre el SPI y ECV. Estos resultados no podemos extrapolarlos a la población debido a las limitaciones presentes, carece de un tiempo de seguimiento adecuado, y además no se recogieron las comorbilidades y factores de riesgo de la población partícipe, sesgándose los resultados. Se expresa la necesidad de realizar otros estudios paliando las limitaciones de este⁽¹⁴⁾.

En el **artículo 3**, no contemplamos asociación entre el SPI primario y las ECV e hipertensión. El 91% de los integrantes del grupo de pacientes estaba medicándose con un tratamiento para el SPI, presentándose en la cúspide con un 83% los agonistas dopaminérgicos, se comenta en el estudio que esto puede sesgar los resultados, ya que este medicamento puede prevenir los eventos cardiovasculares y proteger a los sujetos de la hipertensión. No se pudo realizar un análisis para comparar la existencia de diferentes resultados entre pacientes en tratamiento con el SPI y los que no, debido al limitado número de pacientes en ausencia de tratamiento⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, otra limitación que se ha encontrado es la falta de representación que tiene el grupo de pacientes. Se expresa la necesidad de realizar más estudios de tipo prospectivo midiendo otras variables como la presión arterial ambulatoria, para obtener resultados de mayor evidencia respecto a la asociación del SPI y ECV o hipertensión, y a su vez los factores de riesgo cardiovasculares⁽¹⁶⁾.

Los factores de riesgo en pacientes de SPI coparticipes para el desarrollo de ECV o hipertensión fueron únicamente resaltados en el estudio la hipercolesterolemia y apnea del sueño ⁽¹⁶⁾.

En el **artículo 4**, se contempla una asociación relevante entre el índice de comorbilidad vascular y la incidencia del SPI. El SPI no se asoció con un mayor número de factores de riesgo cardiovasculares ni ECV en ninguno de los dos estudios ⁽¹⁷⁾. Este artículo fue publicado en 2013, por lo cual lo considero el menos actualizado, así otorgándole menos fiabilidad a los resultados.

Los resultados de este estudio tienen ciertas limitaciones, los parámetros de glucosa, hemoglobina o la función renal estaba empeorada en los sujetos del estudio SHIP respecto al DSH, estas diferencias en la salud de los integrantes pueden llevar a cabo a erratas en la prevalencia del SPI y los factores de riesgo cardiovasculares asociados a esta enfermedad. Asimismo, las diferencias en el tiempo de seguimiento y no realizar una entrevista de seguimiento cara a cara puede también puede sesgar los resultados. No podemos olvidar que los propios factores cardiovasculares como la obesidad, hipertensión, IMC, diabetes, hipercolesterolemia están correlacionados entre sí, y describir su papel individual en la patogenia del SPI no es muy acertado ⁽¹⁷⁾.

En la literatura se han propuesto que el IMC y la obesidad pueden ser factores de riesgo cardiovasculares asociados a SPI cuya fisiopatogenia deriva de la disfunción dopaminérgica y el déficit de hierro en estos pacientes ⁽¹⁸⁾.

En los resultados del **artículo 2**, no se ha encontrado evidencia científica de que la EAP sea un factor de riesgo para desarrollar SPI ⁽¹⁵⁾.

Entendemos la EAP como un marcador de aterosclerosis, medido por el ITB, por lo cual podemos así decir que no hay evidencia científica de que este marcador de aterosclerosis favorezca la aparición de SPI.

El flujo sanguíneo en las principales arterias periféricas no se altera al desarrollar SPI ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, hay estudios que han detectado un deterioro microvascular periférico en las extremidades en los pacientes que sufren SPI, desarrollando así hipoxia tisular que empeora la clínica ⁽¹⁹⁾.

Una limitación de este estudio se basa en que la medición del flujo en los principales vasos arteriales que irrigan la extremidad inferior se llevó a cabo durante el día no

obteniendo resultados comprometedores, mientras que la clínica de SPI como ya conocemos es nocturna. Por ello se necesita evaluar la macro circulación cuando la clínica de SPI se esté desarrollando, para ver si se modifica o no ⁽¹⁵⁾.

No obstante, la toma de agonistas dopaminérgicos para paliar el SPI puede influir vasodilatación sesgando los resultados. Además, se comenta a su vez otras limitaciones como que el diseño transversal utilizado no permite la secuencia causal entre el SPI y la EAP, y los casos positivos de SPI podrían estar aumentados con falsos positivos como malestar posicional nocturno y calambres musculares ⁽¹⁵⁾.

En esta revisión bibliográfica nos enfrentamos a una serie de limitaciones que incitan a tener cautela a la hora de interpretar los resultados obtenidos en los cuatro artículos científicos. La población de los estudios no resulta representativa en diferentes aspectos que hemos comentado con anterioridad, se recomienda realizar estudios con muestras de mayor tamaño y más representativos de toda la población geográfica. Los diseños de los estudios son heterogéneos con un seguimiento variado e insuficiente y no siempre presencial, y no podemos olvidar mencionar la variabilidad en el año de publicación de los artículos y lo rápido que avanza la ciencia.

La alta diversidad en los resultados incita a la realización de más estudios de tipo prospectivo mitigando las limitaciones encontradas anteriormente, para poder evaluar de manera adecuada de relación entre el SPI y los marcadores de aterosclerosis o ECV.

VI. Conclusión

Teniendo en cuenta la investigación aquí presentada y sus limitaciones concluimos una asociación no significativa entre el SPI y los marcadores de aterosclerosis o ECV, motivando a un mayor estudio de la temática expuesta.

VII. Bibliografía

1. Martínez García M. Actualización en Medicina de Familia. Una revisión del síndrome de piernas inquietas. *Semergen*. 1 de febrero de 2008;34(2):80-6.
2. Alcalde MT, Arrieta E, Baz P, García-Borrego D, Gomáriz JJ, González S, González I, et al. Síndrome de piernas inquietas (SPI) / Enfermedad de Willis Ekbom. 6 ed. Madrid, Semergen, 2014.
3. Vellieux G, d'Ortho M-P. Le syndrome des jambes sans repos. *La Revue de Médecine Interne*. 1 de abril de 2020;41(4):258-64.
4. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health*. 6 de enero de 2020;17(1).
5. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Archivos de cardiología de México*. 2016;86(2):163-9.
6. González DGG, Vidaillet AB, Núñez DEM, Valls LM, Lorie DOA, Díaz TM. PATOGENIA DE LA ATHEROSCLEROSIS. :11.
7. Rodríguez JEF-B, Herrera JAC, Tusiente NT, Andino AB, Vilaú F. Aterosclerosis, Colesterol y Pared Arterial: Algunas Reflexiones. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. septiembre de 1999;18(3):169.
8. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 5 de abril de 2016;86(14):1336-43.
9. Darvishi N, Daneshkhah A, Khaledi-Paveh B, Vaisi-Raygani A, Mohammadi M, Salari N, et al. The prevalence of Restless Legs Syndrome/Willis-ekbom disease (RLS/WED) in the third trimester of pregnancy: a systematic review. *BMC Neurol*. 13 de abril de 2020;20(1):132.
10. Rubí G P. [Restless legs syndrome from the perspective of psychiatry]. *Rev Med Chil*. septiembre de 2018;146(9):1041-9.
11. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. noviembre de 2018;17(11):994-1005.
12. Park JH, Han SW, Baik JS. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Idiopathic Restless Legs Syndrome. *ENE*. 2012;67(6):321-5.

13. Doan TT, Koo BB, Ogilvie RP, Redline S, Lutsey PL. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 7 de febrero de 2021];41(8).
14. Duarte GS, Alves M, Silva MA, Camara R, Caldeira D, Ferreira JJ. Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs syndrome. *Sleep Med.* enero de 2020;65:13-7.
15. Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, Dörr M, Hense HW, Berger K. Ankle-brachial index and peripheral artery disease are not related to restless legs syndrome. *Sleep Med.* julio de 2017;35:74-9.
16. Cholley-Roulleau M, Chenini S, Beziat S, et al. Restless legs syndrome and cardiovascular diseases: a case-control study. *PLoS One* 2017;12(4):e0176552.
17. Szentkiralyi A, Volzke H, Hoffmann W, et al. A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population. *J Sleep Res* 2013;22:434e42
18. S.L.U 2021 Viguera Editores. La obesidad aumenta el riesgo de síndrome de piernas inquietas : *Neurología.com* [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/noticia/1491/la-obesidad-aumenta-el-riesgo-de-sindrome-de-piernas-inquietas>
19. Anderson KN, Di Maria C, Allen J. Novel assessment of microvascular changes in idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Sleep Res.* junio de 2013;22(3):315-21.